



Sindrome di Costello: Individuata la Causa

La sindrome di Costello è una malattia genetica rara descritta per la prima volta nel 1971 dal medico australiano Costello, da cui deriva il nome. Dopo 14 anni dalla prima segnalazione la sua effettiva esistenza è stata confermata da due autori americani, che ne hanno ampliato le caratteristiche distintive. Una reale incidenza della sindrome di Costello non è stata calcolata. In letteratura sono descritti oltre 100 casi di pazienti affetti.

Caratteristiche cliniche della Sindrome di Costello

Gli elementi caratteristici della sindrome sono rappresentati da ritardo di accrescimento, ritardo psicomotorio, anomalie del viso, anomalie della cute, cardiopatia, alterazioni scheletriche e articolari.

Il quadro clinico completo non è presente sin dalla nascita, il fenotipo clinico presenta un'evoluzione nel tempo ed alcuni segni clinici si manifestano più tardi.

La crescita e lo sviluppo psicomotorio dei bambini affetti dalla Sindrome di Costello

Nel periodo prenatale alcuni segni caratteristici della sindrome sono rappresentati dalla presenza di un aumento del liquido amniotico (polidramnios) e da un iperaccrescimento fetale (macrosomia).

I bambini di solito nascono di peso elevato ed anche la circonferenza della testa tende ad essere a valori superiori della norma.

In seguito, la storia naturale della malattia si caratterizza nel primo periodo di vita per la presenza di un grave ritardo di crescita prevalentemente ponderale con più o meno gravi disturbi alimentari (soprattutto di suzione e deglutizione) che in genere subiscono una risoluzione spontanea ed inspiegata intorno ai due-tre anni di vita. Permane un deficit staturale che di solito caratterizza l'età adulta. Con la crescita divengono più evidenti le caratteristiche peculiari del volto e gli altri segni clinici.

Dal punto di vista dello sviluppo psicomotorio i bambini affetti dalla Sindrome di Costello presentano nella maggior parte di casi un ritardo di acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio. Le alterazioni motorie sono in parte condizionate dalle alterazioni articolari e scheletriche presenti nella maggior parte dei soggetti. Lo sviluppo mentale si caratterizza per la presenza di un ritardo di solito di grado lieve-moderato.

Problemi cardiaci

Circa 2/3 dei bambini affetti dalla sindrome di Costello presentano un'anomalia cardiaca.

Il problema cardiaco di più comune riscontro è rappresentato dalla cardiomiopatia ipertrofica che può evolvere nel tempo. In alcuni casi possono essere presenti cardiopatie congenite come difetto interatriale, interventricolare, prollasso della valvola mitrale. La cardiomiopatia può associarsi o meno allo sviluppo di aritmie.

Anomalie cutanee e scheletriche

I bambini affetti dalla sindrome di Costello presentano anomalie della cute rappresentate prevalentemente da ridondanza della cute del dorso delle mani e dei piedi, tendenza all'ipercheratosi e iperpigmentazione cutanea. L'elemento cutaneo maggiormente caratteristico della condizione è rappresentato dalla insorgenza (anche tardiva) di escrescenze cutanee in corrispondenza degli orifizi anale, buccale e nasale dette papillomi.

Sono frequenti anomalie scheletriche in particolare a carico delle articolazioni con presenza di iperlassità a carico delle piccole articolazioni e progressivo sviluppo di blocchi articolari a carico delle grandi articolazioni. Queste anomalie sono un elemento determinante dello sviluppo della tipica postura dei bambini affetti da sindrome di Costello con deviazione ulnare delle dita delle mani.

Altri problemi clinici

In percentuale variabile i bambini affetti da sindrome di Costello possono presentare altri disturbi clinici come disturbi visivi (strabismo, difetti di refrazione), scoliosi, disturbi del sonno (in particolare apnee), tendenza allo sviluppo di tumori (neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, tumori vescicali).

Qual è la causa della Sindrome di Costello?

Si tratta di una malattia dovuta a modificazione del materiale genetico, non evidenziabile con l'esame standard del cariotipo. La maggior parte dei casi noti sono stati descritti in famiglie con genitori e fratelli sani, suggerendo quindi che all'origine della sindrome vi sia l'alterazione de novo di un singolo gene (mutazione de novo autosomica dominante)

Recentemente in circa l'80 % dei pazienti è stata identificata la mutazione di un gene localizzato sul cromosoma 11, il gene HRAS, facente parte della famiglia dei protooncogeni RAS.

Diagnosi della malattia

La diagnosi della Sindrome di Costello è essenzialmente clinica. Alcuni elementi fenotipici e la storia naturale della malattia sono abbastanza caratteristici di questa condizione e permettono l'inquadramento diagnostico. La recente scoperta del gene permette di confermare la diagnosi clinica in circa l'80% dei casi.

Qual è la prognosi?

La Sindrome di Costello ha un decorso cronico. I pazienti devono essere assiduamente sorvegliati e sono necessari frequenti controlli medici.

La principale causa di morbidità e mortalità è rappresentata da una grave patologia cardiaca o dallo sviluppo di patologia tumorale. In assenza di questa la sopravvivenza media è in genere simile a quella della popolazione normale.

Quale assistenza?

Nell'assistenza ai pazienti affetti dalla Sindrome di Costello è necessaria la collaborazione di vari specialisti quali il pediatra-dismorfologo, il cardiologo, l'endocrinologo, il neuropsichiatra infantile, l'ortopedico, il fisiatra, l'oculista, l'otorinolaringoiatra, etc.

E' importante che la gestione di tali pazienti sia affidata a medici che conoscono le problematiche della sindrome e a strutture adeguate alle loro esigenze per poter intervenire favorevolmente e con adeguate misure terapeutiche e di riabilitazione.

INDIVIDUATA LA CAUSA DELLA SINDROME DI COSTELLO

Utilizzando il modello animale dello Zebrafish (pesce di acqua dolce trasparente) come modello di ricerca biomedica, il gruppo di ricerca dell'IFOM (Istituto Firc di Oncologia Molecolare) di Milano coordinato da Marina Mione è riuscito a scoprire i meccanismi che stanno alla base del legame tra il gene Ras e la sindrome di Costello che si manifesta con ritardo mentale, tratti somatici alterati e problemi cardiaci.

Una malattia genetica che colpisce in età infantile e le cui radici risiedono in un'alterazione del gene Ras, che si manifesta in una delle cellule germinali da cui ha origine l'individuo. Si tratta, come spiega Marina Mione, dello stesso tipo di alterazione che viene individuata in circa il 20% dei tumori. Infatti, i malati di questa sindrome presentano una mutazione all'interno del DNA di ogni singola cellula del loro corpo, che è molto simile a quella presente nella maggioranza delle neoplasie.

I bambini nati con questa malformazione genetica, sono, quindi, come dei "portatori sani di tumore" senza però che questo si manifesti. In questa patologia la mutazione di Ras induce le cellule alla senescenza, ma non tutte: solo le staminali del cuore e del cervello. Da qui, i conseguenti disturbi a livello cerebrale e cardiaco, che sono presenti in tutti i casi e che accorciano notevolmente la vita degli individui affetti da questa malattia. Questa stessa alterazione quando si verifica all'interno di una cellula adulta può avere come conseguenza, non solo andare in senescenza per cui la cellula non si riproduce più, ma potrebbe anche andare in apoptosi per evitare di arrecare ulteriori danni; oppure, può dare origine ad un tumore vero e proprio. Nella ricerca lo Zebrafish si è rivelato fondamentale per capire i meccanismi che stanno alla base della sindrome di Costello, permettendo di scoprire come l'attivazione di un ramo specifico della via di segnalazione (pathway) del gene Ras possa causare la sindrome.

"Le prospettive di questo studio" dichiara Marina Mione "puntano a combattere i sintomi della malattia sfruttando le sue caratteristiche a livello molecolare e, potrebbero aprire nuove prospettive anche alla cura del cancro a causa della corrispondenza dell'alterazione genetica tra le due patologie".

A.I.S.C.

Associazione Italiana Sindrome di Costello

Via Aia Landi n.8 - CRASCIANA

55021 BAGNI DI LUCCA (LU)

Tel.: 0583809540 Cell. +393476073561

Fax: 0583809540

E-mail: cerami.costello@tiscali.it - www.sindromedicostello.it

FONTE:
Sanitanews.it
Mrpie.Altavista.org